

Derzeitiger Stand der Kenntnisse über immunologische Vorgänge an tumortragenden Organismen

(Unter Berücksichtigung des neueren einschlägigen Schrifttums)

von

Dieter Goller
—
aus Nürnberg

1970
—

1970 164

Aus der Abteilung für klinische Immunologie
des Universitätskrankenhauses
Erlangen-Nürnberg

Vorstand: Professor Dr. F. Scheiffarth

Derzeitiger Stand der Kenntnisse über
immunologische Vorgänge an tumortragenden
Organismen. (Unter Berücksichtigung des
neueren einschlägigen Schrifttums)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT
zu
ERLANGEN-NÜRNBERG

vorgelegt von
Dieter Goller
Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. H. Valentin

Referent: Professor Dr. F. Scheiffarth

Tag der mündlichen Prüfung: 11. März 1970

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1 - 3
Hauptteil	3
Antigenität chemisch induzierter Tumoren .	3 - 6
Antigenität virusinduzierter Tumoren	6 - 13
Antigenität spontaner Tumoren	13 - 20
Therapeutische Überlegungen	20 - 24
Diskussion	24 - 28
Zusammenfassung	29 - 30
Literatur	31 - 45



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Paul Ehrlich hat im Jahre 1906 an tumortragenden Mäusen die Beobachtung gemacht, daß experimentell inoculierte Tumortransplantate abgestoßen wurden, wenn den Tieren vorher Tumorzellfiltratmengen appliziert worden waren, die zu gering waren, um einen Tumor erzeugen zu können. Die Ursache für diese Transplantatabstoßung war zweifellos in einer Immunisierung vom Typ der Transplantationsimmunität zu sehen, was auch damals schon im Prinzip erkannt worden war (3), und was später durch Murphy (55) insofern richtig interpretiert wurde, als er bereits 1926 die Rolle der Lymphozyten für diese Art der immunologischen Reaktion hervorhob. Über die Bedeutung von tumorspezifischen Antigenen konnten die damaligen Versuche noch keinen überzeugenden Aufschluß geben.

Grundsätzlich lag es nahe, daß, allein auf Grund der Erfahrungstatsachen aus der Histopathologie, eine Antigenalteration vor allem bei spontan gewachsenen Tumoren anzunehmen war. Biochemische Aufklärungsarbeit an löslichen Proteinen und Enzymen von Tumorphomogenaten im Vergleich zu Proteinen und Enzymen adäquater Normalgewebe (24) hat überraschenderweise gezeigt, daß die Tumorproteine eine auffällige Reduzierung ihrer Protein- und insbesondere Fermentsysteme im Vergleich zu denjenigen von Normalgeweben aufweisen. Darüber hinaus wurden in der Literatur immer wieder Feststellungen getroffen, die, trotz einer solchen Verminderung löslicher

Proteinkonstituenten, auf offenbar neu hinzugekommene, d.h. nicht im Normalgewebe vorhandene und damit also tumorspezifische Faktoren hinweisen. Dabei ist es nicht wahrscheinlich, daß es sich in all diesen Fällen um ein ubiquitär, in allen Tumoren vorkommendes Kriterium handelt, da von den verschiedenen Untersuchern die aus den Tumoren isolierten Substanzen auf Grund ihrer physikochemischen Eigenschaften oft große Unterschiede zeigten.

Langjährige, vor allem experimentelle Forschungsarbeit hat dazu geführt tumorimmunologische Probleme nicht mit der Gesamtheit löslicher Tumorantigene, sondern mit den für eine immunologische Transplantationsreaktion verantwortlichen Zellantigenen anzugehen. Voraussetzung hierfür war die Entwicklung von Inzucht-Tieren (46). Sie stellen die wichtigste Voraussetzung für Transplantationsversuche dar, mit deren Hilfe der Nachweis tumorspezifischer Zellantigene möglich wird, weil Tiere des gleichen Inzuchtstammes identische Isoantigene besitzen. Wie aus einer Reihe von umfassenden Übersichten zu diesem Thema hervorgeht (28, 49, 77d, 83), wurde bis zur Gegenwart mit Hilfe des Tierexperiments die Bedeutung genetischer Faktoren bei der Transplantationsimmunologie von normalen wie auch Tumorgeweben studiert. Dabei kam den genetisch bestimmten Histocompatibilitäts-
genen, wie sie an cellulären Oberflächen fixiert sind, besondere Bedeutung zu. Es konnte gezeigt werden, daß die Probleme der Tumorimmunologie im Prinzip dieselben

wie bei der Transplantationsimmunologie sind; nur ergeben sich mit Bezug auf die Humanpathologie genau reziproke Verhältnisse: während bei der Transplantationsimmunologie das Interesse der Transplantaterhaltung gilt, wird bei der Tumorummunologie danach getrachtet das " Transplantat " zur Abstoßung zu bringen. Es muß allerdings vorerst noch offen bleiben, ob die aus der experimentellen Tumorforschung bekannt gewordenen immunologischen Phänomene in allen Details auf die Verhältnisse der spontan entwickelten Tumoren des Menschen zu übertragen sind. Aus klinischer Erfahrung muß hierzu festgestellt werden, daß die ermutigenden Befunde und Erkenntnisse auf dem Gebiet der Tumorummunologie im Tierversuch beim Menschen keine entsprechenden Parallelen erkennen lassen.

Im nachfolgenden sollen die bis heute bekannt gewordenen wichtigsten Ergebnisse auf dem Gebiet der experimentellen Tumorummunologie und der Versuch einer Inhibition des Tumorwachstums dargestellt werden.

Antigenität chemisch induzierter Tumoren

Für die chemische Induzierung von Tumoren werden in der Literatur hauptsächlich folgende Stoffe angegeben: 3-Methylcholanthren, Dibenzanthrazen, Dimethylbenzanthrazen und Dibenzopyren. Die ersten erfolgreichen Immunisierungsversuche mit einem chemisch induzierten Tumor konnten im Jahre 1943 von L. Gross (32a) erzielt werden, und zwar an CH_3 -Inzucht-Mäusen, bei welchen

durch lokale Applikation von Methylcholanthren Tumoren induziert wurden. Nach Extirpation dieser Tumoren und Reinjektion lebender syngeneischer Tumorzellen nach einem Zeitraum von wenigstens 8 Tagen kam es zu keiner Gewebsannahme mehr. Diese Beobachtungstatsachen beweisen, daß also chemisch induzierte Tumoren zumindest ein oder mehrere Antigene besitzen, die im Normalgewebe nicht vorhanden sind und somit als tumorspezifische Antigene gelten können. Es ist allenfalls in solchen Fällen zu diskutieren, daß die Spendermaus eine Histocompatibilitätsmutante besaß (23). Etwa 10 Jahre später wurden die von Gross vorgenommenen Untersuchungen durch Foley (21) neu aufgegriffen und dahingehend bestätigt, daß solche durch Methylcholanthren hervorgerufene Tumoren eine hohe Tumorspezifität besitzen. Prehn und Main (66) fanden wiederum einige Jahre später bei gleicher Versuchsanordnung, daß solche chemisch induzierten Tumoren nach Excision oder Rückentwicklung nach erneuter Übertragung gewebsidentischer Tumorfiltrate von demselben Wirt abgestoßen werden. Die Autoren konnten dies an drei verschiedenen chemisch induzierten Tumoren demonstrieren und darüber hinaus zeigen, daß die Antigenspezifität entsprechender Tumoren so streng ist, daß selbst geringe Abweichungen in der tumorinduzierenden chemischen Grundsubstanz, ja sogar die Applikation des gleichen Carzinogens entweder bei verschiedenen, genetisch identischen Tieren oder selbst bei ein und demselben Tier keine Kreuzreaktion zulassen (32a, b, 41, 42, 63). Diese Erfahrungstatsache wurde schließlich unterstrichen durch

die Untersuchungen von Old und Mitarbeitern (63), die unter sechs verschiedenen chemisch induzierten Tumoren unter Verwendung von Methylcholanthrenen und Dibenzanthrazenen in BALB/c Mäusen spezifische Antigenität nachweisen konnten, die über eine Reihe von Inzuchtpassagen erhalten blieb. Untersuchungen von Klein und Mitarbeitern (42) haben demgegenüber gezeigt, daß eine solche Antigenität nur dann erhalten bleibt, wenn der erstinduzierte Tumor eines Empfängertiers exstirpiert wurde, und daß nur dieses gegen die gleiche Tumorart resistent war, daß hingegen über weitere Passagen ein allmählicher Verlust der tumorspezifischen Antigenität zu beobachten war. Dasselbe geschieht, wenn ein chemisch induzierter Tumor exstirpiert, röntgenbestrahlt und dem gleichen Tier reinjeziert wurde, d.h. auch hier war die Resistenz gegenüber dem bestrahlten Tumormaterial verringert.

Chemisch induzierte Tumoren besitzen also tumorspezifische Antigene, die zudem in all den genannten Fällen eine hochgradige Spezifität aufweisen. Zur Beweisführung wurden folgende Versuchsanordnungen bzw. Techniken getroffen:

1. Mäuse, die zuvor mit einem Tumor immunisiert worden waren, erhielten einen anderen, aber syngeneischen Tumor transplantiert.
2. Mäusen eines Inzuchtstammes wurde subkutan ein Gemisch von Peritonealzellen, die von Tieren des gleichen Inzuchtstammes nach Immunisierung mit einem Tumor gewonnen worden waren, und Zellen eines Tumors der zur Immunisierung verwendet worden war oder eines syn-

geneischen Tumors inöculiert. (60, 63) Dabei zeigte sich, daß eine Tumorzelle von 2 bis 3 Peritonealzellen eines spezifisch immunisierten Tieres unterdrückt wurde.

3. Es wurden Hauttests für " delayed hypersensitivity " an Meerschweinchen, die vorher mit einem Tumor immunisiert worden waren, mit Extrakten gleicher und anderer Tumoren durchgeführt. (57)
4. Im Serum immunisierter Tiere konnten tumorspezifische Antikörper nachgewiesen werden. (45, 52)

Antigenität virusinduzierter Tumoren

Außer durch bestimmte Cancerogene chemischer Art können Tumoren auch durch Viren erzeugt werden; es handelt sich um sog. oncogene Viren. Sowohl Desoxyribonucleinsäure- (DNS) als auch Ribonucleinsäure (RNS)-viren können bei Versuchstieren Tumoren hervorrufen. Erste Untersuchungen gehen auf Habel (33a) und die Forschergruppe um Sjögren (73) zurück.

Übersichtsarbeiten über Wesen und experimentelle Ergebnisse der Tumorummunologie mit oncogenen Viren sind in einer Reihe von Publikationen erschienen (11, 22, 57, 58a, 58b, 58c, 59, 77a, 82, 83).

Antigenität von Tumoren die durch DNS-Viren hervorgerufen werden.

Im wesentlichen handelt es sich hier um die Versuche mit Polyoma-Virus, SV₄₀-Virus sowie Adeno-Virus induzierten Tumoren. Solche Tumoren sind ebenfalls, wie die

chemisch induzierten durch tumorspezifische Antigenität ausgezeichnet. Nach Exstirpation erweisen sich die vormals tumortragenden Tiere gegenüber weiteren Transplantationen des gleichen Tumors als resistent. Im Gegensatz zu Tieren mit chemisch induzierten Tumoren besitzen solche Tiere aber eine immunologische Kreuzreaktion mit allen Tumoren, die durch das gleiche oncogene Virus ausgelöst wurden. Es kann eine tumorspezifische Transplantationsimmunität allerdings auch durch Übertragung des reinen Virus erzeugt werden (33 a, 73). Behandelt man ausgewachsene Mäuse mit einem tumor-erzeugenden Virus, das beim erwachsenen, immunologisch kompetenten Tier zu keiner Tumorentwicklung führt, so erlangen die Tiere dennoch eine immunologische Resistenz gegenüber einem später transplantierten Tumor, der von dem gleichen Virus hervorgerufen wird. Die dabei nachweisbaren Transplantationsantigene der durch das gleiche Virus induzierten Tumoren sind untereinander identisch, sie unterscheiden sich aber von den Virusantigenen. Dies gilt sowohl für virusfreie Tumoren als auch für solche Tumoren in denen das Virus noch erhalten ist. Habel (33 b, 33 c) interpretiert diese Gegebenheiten damit, daß ein oncogenes Virus normale Zellen gewissermaßen zu Tumorzellen transformiert. Die transformierten Zellen enthalten nunmehr ein neues, und zwar fremdes, Zellantigen. Dieses bewirkt bei neugeborenen, immunologisch unreifen Tieren keine, bei erwachsenen Tieren mit ausgereiftem immunologischem System jedoch eine spezifische immunologische Abwehrreaktion. Oncogene Viren bewirken des-

halb bei Neugeborenen eine Tumorentwicklung, beim erwachsenen Tier spezifische Resistenz gegenüber den transformierten Zellen. Das Fehlen von Antikörpern bzw. aktiver Immunozyten ist deshalb prinzipiell eine günstige Ausgangssituation für die Entwicklung einer virusbedingten Carcinogenese. Die Antigene von Tumoren verschiedener Individuen die durch ein und dasselbe Virus hervorgerufen wurden, zeigen Antigengemeinschaft untereinander, die über die Species und Individualspezifität dominant ist. Andererseits wurde im Experiment festgestellt, daß Mäuse, denen unmittelbar nach der Geburt ein DNS-Virus appliziert wurde, zwar kleinste Tumorzellherde entwickelten, später aber spezifische Virusantikörper produzierten und gegenüber neuen Infektionen mit dem gleichen Virustyp eine erhöhte Resistenz zeigten (33b, c, 73). Ferner konnte nachgewiesen werden, daß die postnatale Applikation von SV₄₀-Viren oder von Adeno-Viren zu keiner offensichtlichen Entwicklung von entsprechenden Tumoren führt, wenn diese Tiere fortlaufend mit dem gleichartigen oncogenen Virus oder aber mit röntgenbestrahlten gleichartigen Tumorzellen behandelt wurden. (18, 19, 27). Schließlich konnte von Defendi (17) gezeigt werden, daß die Entfernung des Thymus zum Zeitpunkt der Geburt und beim erwachsenen Tier die Induktion von Tumoren mit Polyoma-Virus begünstigt.

Aus der Gruppe der DNS-Viren sind darüber hinaus durch oncogene Viren induzierte Tumoren beobachtet worden, gegen

die vom tumortragenden Tier Antikörper entwickelt wurden, die mit Extrakten aus gleichartigen Tumoren unter Komplementverbrauch reagierten. (38, 70) Das entsprechende Tierserum enthielt keine Virusantikörper. Das entsprechende Tumorantigen wurde als T (= Tumor)antigen, als Neoantigen, als CF (= Complement-fixing)antigen bzw. als ICFA (= Induced complement-fixing)antigen bezeichnet. Solche Neoantigene können in den Zellen virusinduzierter Tumoren, in virustransformierten Gewebe-Kulturzellen und in Zellen mit lytischer Virusinfektion nachgewiesen werden. Sie sind löslich, d.h. lassen sich nicht sedimentieren und werden bei 56°C inaktiviert. Außer mit der Komplementbindungsreaktion konnten diese T-Antigene bzw. die gegen sie gerichteten spezifischen Antikörper auch durch fluoreszenzmikroskopische Technik (65, 67) sowie mit der Immunpräzipitation (6) nachgewiesen werden.

Antigenität von Tumoren, die durch RNS-Viren hervorgerufen werden.

Hierzu gehören alle Experimente mit dem Rous-Sarkom-Virus (RSV), dem Mammatumovirus (MTV), den Antigenen der Leukämien der Maus; dem Mamma-Leukämie (ML-) Antigen, dem Thymus-Leukämie (TL-) Antigen und dem Friend-Moloney-Rauscher-Virus (FMR-) Virus.

Rous - Sarkom

Bekanntlich gehen diese Studien auf Sir Peyton Rous zurück, der um die Jahrhundertwende bei Hühnern in spontanen Tumoren Viren nachweisen konnte und mit entsprechen-

den Virusfiltrationen grundlegende Untersuchungen bis in die jüngsten Jahre vornehmen konnte. Bekanntlich können mit dem Rous-Sarkom-Virus (RSV) auch bei Säugtieren, wie Hamster und Maus, Tumoren erzeugt werden. Dabei zeigte sich, daß die Immunisierung mit histoincompatibilen RSV induzierten Tumoren Resistenz gegenüber den Zellfiltraten homologer RSV induzierter Tumoren bewirkt. (74) Es konnte außerdem festgestellt werden, daß im Serum von Hamstern mit primären oder transplantierten RSV induzierten Tumoren komplementbindende Antikörper auftreten, die mit einem löslichen Antigen RSV transformierter Zellen reagieren (38, 39). Darin ist eine Ähnlichkeit mit den durch DNS-Viren erzeugten Tumoren am Beispiel des Hamsters gegeben. Es finden sich also in den durch RNS-Viren induzierten tumortragenden Tieren weder Viren noch virusneutralisierende Antikörper. Hier taucht aber eine neue Besonderheit auf, die darin besteht, daß die Zellen solcher Tumoren die Fähigkeit zur Virussyntese nicht verlieren. Überträgt man nämlich RNS-induzierte Tumorzellen von Hamstern auf Hühner, so gehen diese Zellen dort an, entwickeln sich zu einem Rous-Sarkom und enthalten nunmehr wieder Rous-Sarkom-Viren.

Mamma - Carcinom der Maus

Das Mammatumovirus (MTV) der Maus wird durch die Muttermilch auf die Jungen übertragen, vermehrt sich von diesem Zeitpunkt an und ruft eine spezifische immunologische Toleranz hervor. Durch Hybridisation, durch

Kreuzungen mit MTV - positiven und MTV - negativen Mäusestämmen konnte gezeigt werden, daß MTV - negative Hybride (Mutter MTV-negativ) spezifische Resistenz gegenüber Transplantaten von Mammatumorzellen entwickelten, nicht dagegen die genetisch gleichen MTV-positiven Hybriden (Mutter MTV-positiv) (54).

Somit war durch die Hybridisation von Mäusestämmen ein Modell geschaffen worden um die spezifische Immuntoleranz junger, von MTV-positiven Müttern gesäugter Mäuse zu durchbrechen.

Leukämie - Viren der Maus

Leukämieerzeugende Viren bei der Maus unterscheiden sich durch unterschiedliche Antigenität, die mit cytotoxischen Immunreaktionen nachgewiesen werden kann. Somit gelingt es also im Experiment auf verschiedene Weise Leukämien zu erzeugen.

Old (62) sowie Slettenmark-Wahren (75) konnten beweisen, daß in Leukämiezellen der spontan auftretenden Mäuseleukämie, sowie in Leukämiezellen, die durch das Gross-Virus induziert wurden, das gleiche Antigen, G - Antigen vorkommt. Die Entwicklung spezifischer Antisera in Mäusen ist relativ schwierig, deshalb bedient man sich zum Studium des G - Antigens, bzw. dessen spezifischen Antikörpers eines Kunstgriffes: G - positive Thymus- oder Leukämiezellen vermögen durch Übertragung G-positive Leukämien zu erzeugen. Durch Immunisierung aber von nicht vorbehandelten Ratten mit solchen Leukämiezellen können G - spezifische Antikörper in-

duziert werden. Durch cytotoxische Immunreaktion reagieren diese Seren nur mit den G - positiven Leukämiezellen der Maus und der Ratte, womit die celluläre Antigenität bewiesen wird. Diese Seren reagieren darüber hinaus mit Ätherextrakten von Friend-, Moloney- und Rauscher-Leukämie-Virus unter Bildung von Präcipitaten; sie reagieren aber nicht mit extrahierten Antigenen des MTV.

Friend - Moloney - Rauscher - Virus

Die Antigene die durch das Friend-, Moloney- oder Rauscher (FMR -) Virus induziert werden, sind auf Grund serologischer Untersuchungen identisch (20, 40, 61, 80). Sie unterscheiden sich jedoch deutlich von denjenigen der G - Viren, denn durch diese induzierte Leukämiezellen absorbieren keine Antikörper die gegen FMR - Antigene gerichtet sind. Interessant ist weiter, daß Antigene, die durch die FMR - Gruppe induziert werden noch nie bei einer spontanen Leukämie nachgewiesen werden konnten. Das G - Antigen hingegen tritt dabei mit großer Häufigkeit auf. Daraus läßt sich schließen, daß nur das Gross-Virus unter natürlichen Bedingungen Leukämien induziert. Die FMR - Viren ließen sich hierbei nur aus transplantierten Tumoren gewinnen.

Mamma - Leukämie - Virus

Stück und Mitarbeiter (78) konnten bei einem Stamm von DBA/2-Mäusen bei spontanen und chemisch induzierten Leukämien ein Antigen, ML - Antigen, nachweisen, welches mit Antikörpern aus monospezifischen Immunseren MTV -

-infizierter Mäuse reagierte. Dieses ML - Antigen konnte jedoch nur im DBA/2 - Stamm nachgewiesen werden, so daß es sich hier möglicherweise um den natürlichen Wirt einer Variante von leukämogenen Viren handelt, die in Verbindung mit dem Mammatumovirus entstand.

Thymus - Leukämie - Virus

Das Thymus - Leukämie (=TL) Antigen konnte im Gegensatz zu G-, FMR- und ML-Antigen bei vielen Leukämien nachgewiesen werden, bei denen man bislang kein Virus nachweisen konnte (12). Interessanterweise läßt sich dieses Antigen einerseits an der Zellmembran normaler Thymuszellen einiger Mäusestämme, andererseits an Leukämiezellen solcher Mäuse, deren normale Thymuszellen antigenfrei sind, nachweisen, d.h., daß das gleiche Antigen, welches bei einigen Mäusestämmen streng leukämiespezifisch ist, bei anderen Mäusestämmen eine Komponente normaler Thymuszellen darstellt.

Antigenität spontaner Tumoren

Unter spontanen Tumoren versteht man solche Geschwülste, die histologisch als maligne erkannt worden sind, die jedoch eine Entstehungsursache, etwa vom Typ der chemisch induzierten oder der durch Viren hervorgerufenen Tumoren, nicht erkennen lassen. Das schließt nicht aus, daß bestimmte chemische Faktoren oder Viren bei der Entwicklung solcher " Spontantumoren " dennoch eine Rolle gespielt haben können. Die Schwierigkeit auf entsprechende Ursachen Rückschlüsse zu ziehen, besteht darin, daß die

heute zur Verfügung stehenden Nachweismethoden, sei es für ein spezifisches Tumorantigen oder sei es für einen tumorspezifischen Antikörper noch keineswegs dazu ausreichen, entsprechende Faktoren aufzuklären. (siehe unten)

Spontantumoren sind sowohl im Tierreich als auch beim Menschen bekannt. Beim Menschen bilden sie den Hauptanteil der malignen Tumoren überhaupt. Immerhin konnten aber auch hier durch immunologische Techniken Faktoren nachgewiesen werden, die auf eine immunologische Auseinandersetzung zwischen dem tumortragenden Organismus und der malignen Geschwulst hinweisen. (1,15, 23, 29, 30, 36, 43, 58c, 64, 68, 69, 76, 77a, b, c, 79)

Nachweis tumorspezifischer Antigene und Antikörper.

Die Literatur über die wahrscheinliche Existenz eines tumorspezifischen antigenen Faktors ist nahezu unübersichtbar. Wie eingangs erwähnt (Seite 2) gehen die Angaben über die Struktur bzw. Natur solcher antigenen Faktoren sehr auseinander (24). Fest steht aber, daß es sich, wenn tatsächlich tumorspezifische Antigene zur Diskussion stehen, um Oberflächenzellfaktoren handelt. (10, 34, 51) Somit ist eine Parallele gegeben zu den typischen Transplantationsantigenen, den H - Antigenen, die für die Tumorzellen als T - Antigene (TA) bzw. TSTA (tumor-specific-transplantation-antigene) benannt werden. Es muß festgestellt werden, daß beim Menschen bis heute ein solches T - Antigen mit Sicherheit für noch keinen malignen Tumor aufgezeigt werden konnte. Das liegt daran, daß alle Voraussetzungen, wie sie sonst im

Tierexperiment an Inzuchtstämmen von Mäusen gegeben sind für den Menschen nicht geschaffen werden können, d.h., daß man in der Humanpathologie von den Endbedingungen " der Versuchsanordnung " ohne Kenntnis der verursachenden Momente ausgehen muß und infolge-dessen deduktive Aufklärungsarbeit leisten muß. Legt man zu Grunde, daß auch beim Menschen Tumorzellen eine echte spezifische zelluläre Immunisierung bewirkt haben, die vielleicht nur gegen schwache TA gerichtet ist, so sind im menschlichen Lymphknoten, Ductus Thoracicus, Milz und selbstverständlich auch im peripheren Blut sensibilisierte Lymphozyten und im Serum darüber hinaus molekulare Antikörper gegen die Tumoreigenschaften zu erwarten. Die zellulär fixierten Antikörper können mit den üblichen Methoden, wie sie von der Transplantationsimmunologie bekannt sind, identifiziert werden. Zu ihnen gehören die fluoreszenzserologische Technik unter Verwendung von Fl - markierten γ - Antiseren gegen die verschiedenen Klassen der Immunglobuline, ferner der Lymphozytentransformationstest unter Verwendung von Phythämagglutinin und Tumorantigen. Dazu gehört (theoretisch) der Übertragungsversuch sensibilisierter Lymphozyten und spezifischen Tumormaterials auf gesunde Individuen im Sinne des Küstner - Prausnitz (KP)- Versuches. Mit solchen Techniken wird der indirekte Antigennachweis geführt. Selbstverständlich kann ein TA auch an der Tumorzelle selbst nachgewiesen werden. Das setzt allerdings voraus, daß zu den Tumorzellen mühelos Zugang gefunden wird, daß

sie aus dem Gewebsverband von Bindegewebe, Gefäßmaterial sowie eventuell nekrotischen Bezirken sauber isoliert werden können und daß damit im heterologen Sensibilisierungsversuch spezifische Antiseren hergestellt werden können, die ihrerseits schließlich absorbiert werden müssen, um all jene Antikörper, die mit normalen Antigenfaktoren eine immunologische Kreuzreaktion bilden, auszuschließen. Ebenfalls mit dem zellulären Tumormaterial kann eine Technik ausgeführt werden, die es gestattet sowohl TSTA als auch spezifische zellulär gebundene sowie molekulare Antikörper nachzuweisen: Die colony-inhibition-Technik (ci-Technik) (35, 36, 37). Im Prinzip werden hier spezifische Tumorzellen in einer Kultur gezüchtet (7 - 30 Tage) und im Vergleich zur histologischen Kontrolle einerseits mit den sensibilisierten Lymphozyten des Patienten sowie mit dem Gesamtplasma versetzt und die Inhibitionsrate des Wachstums in Vergleich gesetzt zu den Ergebnissen der gleichen Versuchsanordnung, die andererseits nicht sensibilisierte Lymphozyten und das Gesamtplasma eines gesunden Menschen sowie schließlich Lymphozyten, die gegen einen anderen Tumor sensibilisiert wurden und das Plasma eines Patienten, der mit dem gleichen Tumor sensibilisiert worden war, verwendet hat. Mit dieser Technik soll eine relativ spezifische Nachweismöglichkeit tumorspezifischer Antigene und Antikörper gegeben sein. Es gelingt mit dieser Technik jedoch nicht diese Antigene näher zu charakterisieren, d.h. zu differenzieren zwischen virusinduzierten, durch

somatische Mutation bedingten oder carcinoembryonalen Antigenen (26).

Tumorspezifische Antikörper können, sofern es sich um molekulare Antikörper handelt, auch durch Präzipitationstechniken nachgewiesen werden (15, 25, 43). Sie dienen immerhin als Indikatorfaktoren und können relativ hohe Spezifität erlangen, wenn die Untersuchungen unter Anwendung der Absorption von Antikörpern gegen Normalgewebe angewendet werden. Bekanntlich treten auch bei der Transplantationsimmunologie zirkulierende, molekulare Antikörper auf, die zwar nicht an der Pathogenese der Transplantatabstoßung teilhaben, die aber als Indikatorfaktoren Bedeutung erlangen. Sie spielen unseres Erachtens gerade für die klinische Diagnostik insofern eine Rolle, als in allen Fällen, in welchen Tumorzellen nicht ohne weiteres für ein Kulturmedium gewonnen werden können, andere serodiagnostische Maßnahmen in den Vordergrund treten. Tumorspezifische Antikörper im peripheren Blut wurden aber auch nach der von Makari und Huck (48 a - e) entwickelten Technik unter Verwendung des Schultz - Dale - Versuches nachgewiesen. Dabei wird im wesentlichen eine Polysaccharidfraktion mit der elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit eines α_2 -Makroglobulins aus dem Homogenat spezifischen Tumormaterials extrahiert und damit werden unter Verwendung des Freund'schen Adjuvans weibliche Meerschweinchen sensi-

bilisiert. Die aus diesen sensibilisierten Tieren herauspräparierten Uterushörner dienen als Testorgan für die zu untersuchenden Patientenserum. Während diese Technik von Makari selbst und einigen Nachuntersuchern (13, 14) zu positiven Ergebnissen zwischen 77 und 97% bei Carcinomträgern kam, konnten andere (47, 50, 68) nicht annähernd so gute Resultate aufzeigen.

Darüber hinaus wurden Hautteste (77a, b, d) mit Reaktionen vom Spätreaktionstyp (Tuberkulintyp) unter Verwendung individuell eigenen Tumorfiltrats bzw. Tumorphomogenats vorgenommen, die ebenfalls als Indikatorreaktion bei Malignomträgern in die Diagnostik mit einbezogen wurden.

Eine Sonderstellung nimmt unter den menschlichen Tumoren der sog. Burkitt - Tumor ein, von dem bekannt ist, daß er epidemisch in Gestalt eines Lymphoms auftritt und der auf Grund elektronenmikroskopischer Befunde durch Viren bedingt ist. Antikörper durch Zellen und Zellextrakte des Tumors können mit verschiedenen immunologischen Methoden, z. B. der Immunpräzipitation, der Komplementbindungsreaktion sowie der Immunfluoreszenzmethode nachgewiesen werden. Die gefundenen Antikörper zeigen Spezifität entweder zu Antigenen der Tumorzellmembran, zu löslichen Proteinen der Gewebekulturzellen oder zu Faktoren, die wahrscheinlich Virusantigenen bzw. Virusnukleotigen entsprechen. Hier liegen enge Beziehungen zwischen einem verursachenden

Moment und entsprechenden Antikörpern zu bestehen.

Ähnliche Zusammenhänge sind von einigen Leukämien beim Menschen bekannt geworden.

Diese von verschiedenen Arbeitsgruppen mitgeteilten Erfahrungen über tumorspezifische Antigen- sowie Antikörperphänomene an Menschen können folgendermaßen zusammengefaßt werden: Tumorantigene sind Transplantationsantigene; die Nachweisreaktionen ihrer spezifischen Antikörper entsprechen im Prinzip den Antikörpernachweisreaktionen der Transplantationsimmunologie, demzufolge können zellulär fixierte Antikörper durch den Lymphozytentransformationstest, durch die toxischen Effekte der sensibilisierten Immunlymphozyten auf Tumorzellkulturen, Übertragungsversuche der sensibilisierten Lymphozyten mit dem spezifischen Tumorzellantigen, das in diesem Fall bei heterologer Species keine Tumorsensibilisierung hervorruft, sowie schließlich durch Hautreaktionen vom verzögerten Typ bei intracutaner Applikation von Tumorzellfiltrat oder Tumorphomogenat, nachgewiesen werden. Molekulare Antikörper können durch Präzipitationsreaktionen sowie durch Komplementbindungsreaktion, durch die passive Hämagglutinationsreaktion, sicher auch durch den Antiglobulinkonsumptionstest, aber auch immunfluoreszenzmikroskopisch objektiviert werden. Tumorspezifische Antigene können an der Tumorzelle selbst direkt nachgewiesen werden oder indirekt durch die oben erwähnten Antikörpernachweismethoden.

Die auf dem Gebiet der Tumorummunologie gewonnenen experimentellen und klinischen Ergebnisse dienen zweifel-

los in erster Linie der Grundlagenforschung. Sie haben letztlich jedoch das Ziel therapeutische Maßnahmen zu entwickeln, die es vermögen in die immunologischen Auseinandersetzungen zwischen einem tumortragenden Organismus und dem Antigen, dem Tumor, so einzugreifen, daß dem Tumorwachstum Einhalt geboten wird. Im folgenden soll auf die tierexperimentell induzierbaren Tumoren, bei welchen relativ klare Verhältnisse gegeben sind, nicht eingegangen werden. Die nachfolgend aufgeführten Überlegungen für eine immunologische Tumorbehandlung gehen von der Tatsache aus, daß beim Menschen eine offenbar ungenügende, oder im Verhältnis zum Überangebot des Antigens unproportionale, und zwar unterlegene Antikörperbildung bzw. Immunozytenbildung zugrunde liegt, so daß scheinbar der Tumor toleriert wird. Eine tumorspezifische immunologische Therapie muß infolgedessen zum Ziel haben: erstens das antigene Material auf ein Minimum zu reduzieren, zweitens die immunologisch aktiven Zellen zu stimulieren, und zwar clonal, drittens die Organe des tumortragenden Organismus zu stützen und anzuregen, die mit Entgiftung und Elimination von Eiweißkörpern betraut sind (Leber, Pankreas und Niere) und viertens kommt hinzu, daß solange nicht widerlegt ist, daß Viren bei der Tumorentwicklung eine Rolle mitspielen, auch virostatistische Medikamente appliziert werden sollten.

Ad 1: Die Reduzierung des antigenen Materials sollte chirurgisch erfolgen. Das gilt auch für die sog. in-

operablen Tumoren. Und das gilt auch für Primärtumoren mit Metastasen sowie für operativ zugängliche Metastasen. Röntgenbestrahlung sowie Cytostatika sollten nach den oben aufgezeigten Erkenntnissen nicht angewandt werden, weil beide bekanntlich Zellmutationen hervorrufen und mit Bezug auf einige Cytostatika cancerogene Wirkung ausüben können. Beide gelten darüber hinaus als Immunsuppressiva, womit selbstverständlich auch die eventuell vorhandenen tumorspezifisch aktivierten Lymphozyten in ihrer Funktion gehemmt werden können.

Ad 2: Eine Stimulierung immunologisch aktiver Zellen ist ohne Zweifel durch eine Vielzahl von Möglichkeiten erzielbar. Von der Lehre der Infektionskrankheiten und aus dem Bereich der Antikörpermangelzustände ist bekannt, daß das immunologisch kompetente System zum Beispiel durch die Applikation unspezifischer Vaccinen im Sinne der sog. Umstimmungstherapie, sowie durch Gaben hoher Dosen von Vitaminen des B - Komplexes aktiviert werden kann. Wiewohl hierdurch die Möglichkeit gegeben ist, daß durch kreuzimmunologische Reaktionen auch tumorspezifische Lymphozytenclone mitaktiviert werden können, ist diese unspezifische Art einer allgemeinen Aktivierung des ICS (Immunokompetenten Systems) sicher unzureichend für eine erfolgreiche Tumorabstoßungsreaktion. Die Aktivierung muß mit anderen Worten gezielt clonal erfolgen. Modellversuche zu dieser Therapie sind sowohl im Experiment als auch in der klinischen Medizin bereits vorgenommen worden. Sie bestehen im

wesentlichen darin, daß das individualspezifische, d.h. eigene Tumormaterial " stärker antigen " gemacht wurde. Dabei haben sich die Koppelung von Tumorzellen mit Freund'schem Adjuvans, Röntgenbestrahlung exstirpierter Tumorzellen, kryochemische Alteration, Hitzedenaturierung, Verwendung isolierter Tumorzellen, Variierung des Tumorzellcharakters durch mehrfache Tier- oder Kulturpassagen, sowie Koppelung von Tumorzellen an hetero- oder homologe Eiweißfraktionen, etwa durch BD- (Bisdiazotierungs-) Technik oder Koppelung chemischer Substanzen (Haptene) oder durch Einwirkung sog. oncolytischer Viren bewährt. Im Prinzip muß dabei so vorgegangen werden, daß individualgleiches Tumorzellmaterial durch Exstirpation oder Biopsie dem tumortragenden Organismus entnommen wird, auf die eine oder andere Weise behandelt und danach am besten subcutan oder auch intramuskulär, wegen der Gefahr der Abszeßbildung weniger empfehlenswert, reinjeziert bzw. reinoculiert wird. Dabei ist zu berücksichtigen, daß weder zu geringe Dosen (Zellzahl) noch zu große Zellzahl reappliziert werden. Es entspricht einem hinlänglich bekannten Phänomen, daß selbst alteriertes oder iso- und auch heterologes Tumorzellmaterial toleriert wird, wenn es in zu geringer oder zu hoher Dosis verabfolgt wird: Enhancement - Phänomen. Dabei wird vermutet, daß bei zu kleiner Zellzahl die Zellen gewissermaßen im Gewebe geschützt und nicht resorbiert werden können, womit sie dem Blutstrom fernbleiben und nicht antigen wirken können. Bei zu hoher

Zellapplikation wird das immunkompetente System quasi überrannt, wodurch ebenfalls eine Immunantwort ausbleibt. Dabei wird eine Art aktiver Sensibilisierung mit clonalen tumorantikörperbildenden Immunozyten im primär tumortragenden Organismus induziert.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, Tumorzellmaterial für eine heterologe Sensibilisierung zu verwenden, die spezifisch sensibilisierten Lymphozyten, in diesem Fall eines Tieres oder auch eines primär Gesunden, auf den Krebskranken zu übertragen und diesen damit in den Status einer Adoptivimmunität zu versetzen (1, 2, 11, 53, 56, 71, 77c, 79). Selbst wenn diese Möglichkeiten einer immunologischen Therapie sich als erfolgversprechend anbieten, so sind für die praktische klinische Medizin folgende Momente zu berücksichtigen:

Erstens muß der Tumor des Patienten für die Gewinnung intakter Zellen für die Exstirpation oder Biopsie zugänglich sein.

Zweitens ist mit den Folgen einer Transplantationsreaktion mit Abstoßung von Tumorgewebe, d.h. mit der Anreicherung von Zellzerfallsprodukten und damit mit einer Überlastung jener Organe zu rechnen, die mit der Entgiftungs- und Ausscheidungsfunktion solcher Faktoren betraut sind. Im Versagensfalle dieser Organe sind Intoxikationsphänomene als Komplikationen zu erwarten.

Drittens muß für alle diejenigen immunologischen Maßnahmen, die mit einem " Zwischenwirt " verbunden sind, das gilt sowohl für die Übertragung von Isoantigenen bei der aktiven Induktion einer Transplantationsimmunität

gegen Tumorgewebe, als auch für die passive Übertragung sensibilisierter Lymphozyten, im Sinne der Adoptivimmunität, mit einer Immunisierung durch Fremdzellen gerechnet werden.

Ad 3: Die Funktionserhaltung der von einer Transplantatabstoßungsreaktion in Mitleidenschaft gezogenen wichtigsten Organe besteht in internen Maßnahmen, wie sie als Therapie zum Schutz dieser Organe hinlänglich bekannt sind. Im wesentlichen handelt es sich dabei um die Wahl einer geeigneten Kostform, um Infusionen mit Aminosäuregemischen, Vitaminen und, je nach Bedarf, mit Mineralien.

Ad 4: Als Virostatica gelten heute Breitbandantibiotica mit virostatistischer Wirkung.

Diskussion

Die vorliegenden, bis in die jüngste Gegenwart bekannt gewordenen Kenntnisse auf dem Gebiet der Tumorummunologie lassen im wesentlichen folgende Gegebenheiten erkennen: Auf Grund tierexperimenteller Erfahrungen existieren Tumoren, die eine streng spezifische Tumorummunität hinterlassen, das sind die chemisch induzierbaren Tumoren. Darüber hinaus weisen virusinduzierte Tumoren ebenfalls immunologische Phänomene auf, die eine gezielte Auseinandersetzung zwischen induziertem Tumor und tumortragendem Individuum erkennen lassen. Die Spezifität ist hier nicht so streng, sie zeigt jedoch Besonderheiten, die Parallelen aufzeigen zu menschlichen virusbedingten Tumoren. Hier bestehen Kreuzreaktionen zwischen Tumoren, die durch verschiedene oncogene Viren hervorgerufen werden.

Die tiertransplantablen, durch successiven Verlust der Species- oder Individualantigenität transplantabel

gewordenen Tumoren verhalten sich unterschiedlich:

Eine Gruppe entfaltet antigene Wirkung, eine andere verhält sich wie Spontantumoren ohne Antigenität. Wahrscheinlich sind diese Phänomene nicht nur abhängig von der geweblichen Beschaffenheit des Tumors, etwa Sarkom oder Carcinom, sondern auch von der Zahl der Transplantationspassagen, bzw. genetisch determinierbarer Besonderheiten des Empfängerorganismus. Solides Yoshida - Sarkom sowie Walker - Carcinom verhalten sich z.B. bei der Ratte weitgehend wie Spontantumoren. Diese im Experiment und im übrigen auch in der Veterinärmedizin bekannten Spontantumoren verhalten sich ihrem Wesen nach wie die Spontantumoren des Menschen.

Die Tumoren beim Menschen imponieren im weitaus größten Prozentsatz als Spontantumoren, wiewohl genügend Anhaltspunkte gegeben sind auch für die Acquirierung chemisch induzierter Tumoren (Bronchial - Carcinom, Blasen - Papillom, Haut - Carcinom, Kehlkopf - Carcinom, Oesophagus - Carcinom, durch Teerstoffe, Abgase, Benzolderivate, Farben, Arzneistoffe und immunsuppressivbedingte Tumoren) sowie virusinduzierte Tumoren (Leukämien, Lymphosarkom, Lymphome einschließlich Lymphogranulomatose, Burkitt - Tumor und Mamma - Carcinom).

Unterstellt man prinzipiell jeder Tumorentwicklung die Existenz tumorspezifischer Antikörper bei dem tumortragenden Organismus, so erhebt sich die Frage, warum beim Menschen die vielfach verheerende autonome Tumorentwicklung ungehindert vor sich geht und warum im all-

gemeinen auch keine sicheren tumorspezifischen Antikörper, wie sie sonst bei jeder Transplantatabstoßungsreaktion entstehen, nachgewiesen werden.'

Das mag damit zusammenhängen, daß die Tumorantigenität eine schwache ist, ganz abgesehen davon, daß nach den Vorstellungen der Mutationstheorie der Krebsentstehung (4) sowie nach biochemischen Untersuchungsergebnissen (5, 24, 31, 44c, 44d, 72, 81) ein Antigenverlust durch Verlust von Enzymen, anderen löslichen Proteinen sowie organspezifischen Antigenen gegeben ist, wobei auf Grund der Beziehungen zwischen Mutagenen und Carcinogenen eine summarische Verlustmutation sowohl mit Mangel an Gen- als auch an Enzymstrukturen resultiert. Damit kommt es auch zum Verlust solcher Enzymsysteme, die die Synthese der für die Zellteilung notwendigen Faktoren kontrollieren (44a, b). Darüber hinaus konnten Björklund (7, 8, 9), Zilber (84a, b), Lang und Mitarbeiter (16, 44c, 44d) das Auftreten neuer Antigene beim menschlichen Carcinom nachweisen. Es gelang jedoch nicht, eine Spezifizierung solcher Tumorneoantigene mit Bezug auf die Art des Tumors vorzunehmen und es gelang bis heute auch noch nicht, darüber zu entscheiden, ob Tumorneoantigene allen Tumoren gemeinsam sind und gewissermaßen eine dominierende Malignomspezifität besitzen oder ob jeder Tumorträger seinen individual- und tumorspezifischen Tumor besitzt. Wahrscheinlich sind auch diese tumorspezifischen Antigene nur schwache Antigene, so daß aus der Tatsache des Antigenverlustes und des Vorliegens schwacher TST - Antigene

insgesamt eine nur geringe Induktionskraft zu einer spezifischen Antikörperbildung resultiert.

Hinzu kommt, daß in jedem Fall beim zunächst unbehandelten Tumor durch das unkontrollierte Wachstum und die dadurch gegebene immense Antigenentwicklung eine Diskrepanz besteht zwischen Antigenangebot und immunologisch kompetenten Zellen. Der Vorsprung des Antigenangebotes ist bereits in der Initialphase eines Tumors gegeben, wenn vom Moment der Mutation einer normalen Gewebszelle an, die Antikörperbildung eine Latenzzeit zwischen 8 und 14 Tagen in Anspruch nimmt, bis die ersten clonal sensibilisierten Zellen in Erscheinung treten. Aus der praktischen Humanpathologie ist schließlich als ungünstig zu konstatieren, daß beim ersten klinischen Nachweis eines Tumors zumeist intensiv immunsuppressiv bzw. mit Röntgenbestrahlung behandelt wird. Dadurch wird zweifellos antigenes Material verringert, oftmals aber auch mutiert, womit aber in jedem Fall die Produktion körpereigener Immunzellen behindert wird. Die immuntherapeutischen Überlegungen (siehe Seite 20) finden zum Teil ihre Bestätigung durch zufällige Ereignisse, die aus dem klinischen Erfahrungsgut an tumorkranken Patienten bereits bekannt sind. Dazu gehören alle Fälle der Rezidivfreiheit oder des Zurückganges von Metastasen nach Totaloperation eines Primärtumors ohne cytostatische oder Röntgennachbehandlung. (Antigenreduzierung, Begünstigung der Tumorantikörperproduktion und -regulation des Verhältnisses zwischen Antigen und Antikörper in

Richtung des Äquivalenzbereiches). Hierzu gehören auch alle jene Fälle, in welchen bei Kranken mit metastasierenden Tumoren, häufig Ovarialcarcinomen, eine akute intermittierende Infektionskrankheit, etwa Virushepatitis, oder Pneumonie, oder Herpes zoster aufgetreten ist, wodurch das Wachstum des Primärtumors und die Ausbreitung der Metastasen nicht nur zum Stehen gekommen sind, sondern sogar zur Rückbildung gelangten. Inwieweit dabei lediglich eine Stimulierung des immunologisch kompetenten Systems durch den heterologen Infekt erfolgt ist oder oncolytische Viren eine Rolle gespielt haben, kann selbstverständlich retrospektiv nicht sicher beurteilt werden. Für die Wirkungsweise oncolytischer Viren wiederum ist ein Beispiel in der Humanpathologie bekannt geworden, in welchem bei Melano - Sarkom die Applikation von Pocken - Lymphe eine Heilung dieses Malignoms bewirkte. Nicht zuletzt gehören hierher alle Beobachtungen sogenannter Spontanremissionen.

Die Konsequenzen aus den oben dargelegten Hypothesen einer Tumorummunologie auch bei Spontantumoren und einer Möglichkeit, die Kenntnisse der Transplantationsimmunologie auf die Abstoßung von Tumorgeweben anzuwenden, sind unseres Erachtens darin zu erblicken, daß die günstigsten, am wenigsten mit Risiko behafteten Verfahren in einer hochspezifischen clonalen Stimulierung tumorantikörperbildender Lymphozyten des eigenen tumortragenden Organismus zu sehen sind.

Zusammenfassung

In vorliegender Arbeit wurden die in den letzten fünf Jahren publizierten experimentellen und theoretischen Arbeiten zum Problem einer immunologischen Auseinandersetzung zwischen einem tumortragenden Organismus und seinem spezifischen Tumor gesichtet und nach neuesten Erkenntnissen geordnet. Kurz zusammengefaßt können dabei folgende Aspekte herausgestellt werden:

Die Entwicklung von Tumoren geht, ungeachtet ihrer induzierenden Ursache mit einem Verlust von Antigenmaterial (Gen-, Protein-, Fermentmaterial) sowie mit dem Auftreten von Tumorneoantigenen einher. Diese Antigene sind an die Zelloberfläche gebunden, sie bewirken deshalb bei Immunisierung eine Transplantationsimmunität. Mit Bezug auf die tumorspezifischen Transplantationsantigene (TSTA) existieren, vor allem bei Vergleich experimentell erzeugter Tumoren mit sogenannten Spontantumoren, erhebliche Unterschiede in der Fähigkeit eine wirksame, d.h. mit Tumorabstoßung verbundene Transplantationsimmunität zu induzieren. Menschliche Tumoren sind vor allem durch schwache TSTA ausgezeichnet. Konsequenzen für eine immunologische tumorspezifische Therapie sind deshalb darin gegeben, daß gewissermaßen die Tumorantigenität verstärkt, die spezifische Abwehrsituation des eigenen Organismus dadurch aktiviert und in jedem Fall das antigene Material auf ein technisch weitest mögliches

Minimum reduziert werden muß, und außerdem in der Behandlung von immunsuppressiven Maßnahmen wie der Therapie mit Cytostatika und Röntgenbestrahlung Abstand genommen werden soll.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s :

1. ANDREWS G.A., C.C. CONGDON, C.L. EDWARDS, N. GENGOZIAN,
B. NELSON and H. VODOPICK

Preliminary trials of clinical immuno-
therapy.

Cancer Res., 27, 2535 (1967)

2. APFFELS C.A., B.G. ARNASON and I.H. PETERS

Induction of tumour immunity with tumour
cells treated with iodoacetale

Nature (London) 209, 694 (1966)

3. APOLANT H., und P. EHRLICH

Über die Genese des Carcinoms

G. Fischer, Jena (1908)

4. BAUER K.H.

Mutations-theorie der Geschwulstentstehung

Berlin, Springer (1928)

5. BERGEL F.

Chemistry of Enzymes in Cancer

American lectures Series, Publ.Nr. 424

Charles C. Thomas Publisher Springfield III

(1961)

6. BERMAN L.D. and W.P. ROWE

A study of the antigens involved in
adenovirus 12 tumorigenesis by immuno-
diffusion techniques

J. exp. Med., 121, 955 - (1965)

7. BJÖRKLUND B. and V. BJÖRKLUND

Antigenicity of pooled human malignant and normal tissues by cyto-immunological technique, presence of an insoluble, heat-labile tumor antigen.

Internat. Arch. Allergy, 10, 153 (1957)

8. BJÖRKLUND B. and I.E. PAULSSON

Studies of hemagglutination as a means for assay of malignant and normal human tissue antigens.

J. Immunol. (Baltimore) 89, 759 (1962)

9. BJÖRKLUND B., I.B. GRAHAM and R.M. GRAHAM

Effect of horse anti - human cancer serum on malignant and normal human cells, preliminary report

Internat. Arch. Allergy, 10, 56 (1957)

10. BOYDEN S.V.

Cytophilic antibody. In: Cellbound antibodies.

Philadelphia: Wistar Institute Press (1963)

11. BOYSE E.A., L.J. OLD and H. OETTGEN

Tumor immunology

Textbook of Immunopathology (Miescher P. A. and J.H. MUELLER - EBERHARD)

12. BOYSE E.A., L.J. OLD and E. STOCKERT

The TL (thymus leukemia) antigen: A review
IV th International Symposium for Immunopathology (New York) 23, (1965)

13. BURROWS D.,

Schultz-Dale test for detection of
specific antigen in sera of patients
with carcinoma

Brit. med. J., 368 (1958 I)

14. BURROWS D. and D.W. NEILL

Investigation of the immunologically
active constituent of serum of patients
with carcinoma

Brit. med. J., 370-71 (1958 I)

15. BURTIN P., S.v. KLEIST, W. RAPP, F. LOISILLIER,

A. BONATTI et P. GRABAR

Autoanticorps chez les cancéreux

Presse méd, 73, 2599 (1965)

16. CLEVE H., H. DEICHER, F. HARTMANN und N. LANG

Atypische Proteine

Klin. Physiologie I, Gg. Thieme Stuttgart

(1960 - 1963)

17. DEFENDI V. and R.A. ROOSA

The role of the thymus in carcinogenesis

The Thymus, Wistar Institute Monograph

No. 2 (Wistar) 121, (1964)

18. DEICHMAN G.I., and T.E. KLUCHAREVA

Immunological determinants of onco-

genesis in hamsters infected with SV₄₀-virus

Virology 24, 131 (1964)

19. EDDY B.E., G.E. GRUBBS and R.D. YOUNG

Tumor immunity in hamsters, infected
with adenovirus type 12 or simian
virus 40.

Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 117,
575 (1964)

20. FINK M.A. and R.A. MALMGREN

Fluorescent antibody studies of the
viral antigen in a murine leukemia (Rauscher)
J. nat. Cancer Inst. 31, 1111 (1963)

21. FOLEY E.J.

Attempts to induce immunity against
mammary adenocarcinoma in inbred mice.
Cancer Res. 13, 578 - 80 (1953)

22. GALLMEIER W.M. und H.F. OETTGEN

Tumorimmunologie
Dtsch. med. Wschr. 93, 1114 (1968)

23. GERICKE D.

Aspekte der Immuntherapie maligner
Tumoren
Med. Klin. 63, 1143 - 46 (1968)

24. GÖTZ H.

Antigenität von Tumorproteinen
Habilitationsschrift, Erlangen 1968

25. GÖTZ H., F. SCHEIFFARTH und H. KRIEGER

Präzipitierende Antikörper in Seren von
Patienten mit malignen Erkrankungen des
Verdauungstrakts.
(zum Druck vorbereitet)

26. GOLD P. and S.O. FREEDMAN

Specific carcinoembryonic antigens
of the human digestive system

J. Exp. Med. 122, 467 (1965)

27. GOLDNER H., A.J. GIRARDI, V.M. LARSON and
M.R. HILLEMAN

Interruption of SV-40 virus tumori-
genesis using irradiated homologous
tumor antigen

Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 117
851 (1964)

28. GORER P.A.

Some recent work on tumor immunity.

Adv. Cancer Research 4, 149 (1956)

29. GRABAR P.

Embryonic constituents in tumors and
antibodies in cancerous patients.

Microbiology 44, 86 (1968)

30. GRACE J.T. jr.

Clinical aspects of immunity in untreated
cancer.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 114, 736 (1964)

31. GREENSTEIN I.P.

Biochemistry of Cancer.

New York, Academic Press 2 Ed, (1954)

32. GROSS I.

- a, Importance of dosage in intradermal immunization against transplantable neoplasma
Cancer Res. 3, 770 - 78 (1943)
- b. Specificity of acquired tumor immunity
J. Immunol. 50, 91 (1945)

33. HABEL K.

- a. Resistance of polyoma virus immune animals to transplanted polyoma tumors.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 106, 722 (1961)
- b. Immunological determinants of polyoma virus oncogenesis
J. Exp. Med. 115, 181 (1962)
- c. Specific CF antigens in polyoma tumors and transformed cells.
Virology 25, 55- (1965)

34. HAMPTER D.

- Immunitätslage bei Neoplastomen.
Zbl. Vet. Med., 15, 51 (1968)

35. HELLESTROM I.

- A colony inhibition (Cl) technique for demonstration of tumor cell destruction by lymphoid cells in vitro.
Intern. f. Cancer 2, 65 (1967)

36. HELLSTRÖM I., K.E. HELLSTRÖM, G. PIERCE and
J.P.S. YANG

Cellular and humoral immunity to different
types of human neoplasms
Nature 220, 1352 (1968)

37. HELLSTRÖM I. and H.O. SJÖGREN

Demonstration of H -2 isoantigens and
polyoma specific tumor antigens by
measuring colony formation in vitro
Exp. Cell. Res. 40, 212- (1965)

38. HUEBNER R.J., W.P. ROWE, H.C. TURNER and W.T. LANE

Specific adenovirus complement-fixing
antigens in virus-free hamster and
rat tumors
Proc. nat. Acad. Sci (Wash.) 50,
379- 89 (1963)

39. HUEBNER R.J., D. ARMSTRONG, M. OKUYAN, P.S. SARMA
and H.C. TURNER

Specific complement-fixing viral anti-
gens in hamster and guinea pig tumors
induced by the Schmidt-Ruppin strain
of avian sarcoma
Proc. nat. Acad. Sci (Wash.) 51,
742 - (1964)

40. KLEIN E. and G. KLEIN

Antigenic properties of lymphomas in-
duced by the Moloney agent.
J. nat. Cancer Inst. 32, 547 (1964)

41. KLEIN G. and E. KLEIN

Antigenic properties of other experimental tumors

Cold.Spr. Harb. Symp. quant. Biol.

27, 463 (1962)

42. KLEIN G., H.O. SJÖGREN, E. KLEIN and K.E. HELLSTRÖM

Demonstration of resistance against methylcholanthrene induced sarcomas in the primary autochthonous host.

Cancer Res. 20, 1561 (1960)

43. KLEIST S.v. and P. BURTIN

On the specificity of autoantibodies present in colon cancer patients.

Immunology 10, 507 (1966)

44. LANG N.

a. Immunologie des Carcinoms als Grundlage therapeutischer Überlegungen.

Med. Welt 2538 (1963)

b. Immunologie des Carcinoms als Grundlage therapeutischer Überlegungen.

Münch. med. Wschr. 106, 11, 15 (1964)

c. Protides of the biol. fluids.

Proc. 8th Colloqu., Bruges (1960) 245,
Elsevier Amsterdam 1961

d. Demonstration of antibody to human tissue fractions by means of isotope labeling.

Acta allerg. (Kbh) suppl. 7, 56 (1960)

45. LEJNEVA O.M., L.A. ZILBER and E.S. IEVLEVA

Humoral antibodies to methylcholanthrene sarcomata detected by a fluorescent technique.

Nature 206, 1163 (1965)

46. LITTLE C.C.

Biology of the laboratory mouse
In G.D. SNELL, Philadelphia 1941
Dower Publ. Inc. New York

47. MAASS H. und H. SCHNIEWIND

Der immunologische Krebstest nach Makari.
Klin. Wschr. 38, 1164 - 65 (1960)

48. MAKARI J.G. and M.G. HUCK

- a. Use of Schultz-Dale test for detection of specific antigen in sera of patients with carcinoma.
Brit. med. J. II, 1291 - (1955)
- b. The polysaccharide behaviour of cancer antigens.
Brit. med. J. II, 355 - (1958)
- c. Detection of antigens in sera of patients with neoplastic disease by Schultz-Dale-test.
Brit. med. J. II, 358 - (1958)
- d. An antibody inhibitor.
Nature (Lond.) 185, 747 (1960)
- e. Schultz - Dale test for carcinoma.
Brit. med. J. II, 1178 (1959)

40. MATHÉ G., L. SCHWARZENBERG, J.L. ARTEL, M. SCHNEIDER,
A. GATTAL and J.R. SCHLUMBERGER

The immunological approach to the
treatment of human cancer.

Europ. J. Cancer 3, 423 (1967)

50. McEEN L.H.

The Schultz - Dale anaphylactic test
for carcinoma antigen.

Brit. med. J. II, 615 (1959)

51. MILGROM F.

Tissue specific antigens and isoantigens.
Ann. New York Acad. of Sciences 129,
767 (1966)

52. MÖLLER G.

Effects on tumor growth in syngeneic
recipients of antibodies against tumor-
specific antigens in methylcholanthrene-
induced mouse sarcomas.

Nature 204, 864 (1964)

53. MOORE D.H. and M.J. LYONS

Electrophoretic separation of the mouse
mammary tumor virus.

J. Nat. Cancer Inst. 31, 807 (1963)

54. RICH D.L., L. GOLDMAN and D.A. WOOD

Immunological tolerance to spontaneous
mammary adenocarcinoma (SHC)

Cancer Res. 6, 47 (1965)

55. MURPHY J.B.

Monogr.

Rockefeller Inst. Med. Res. 21, (1926)

56. NADLER S.H. and G. E. MOORE

Clinical immunologic study of malignant disease. Response to tumor transplants and transfer of leukocytes.

Ann. Surg. 164, 482 - 490 (1966)

57. CETTGEN H.F., E.A. BOYSE and L.J. OLD

Krebs und Immunologie

Krebsforschung und Krebsbekämpfung 6,
49 - 65 (1967)

58. CETTGEN H.F. und W.M. GALLMEIER

a. Tumorimmunologie

Dtsch. med. Wschr. 93, 1072 (1968)

b. Immunology in tumors. Tests on humans.

Minerva Med. 60, 984 - (1969)

c. Tumorimmunologie (Erf. am Menschen)

Dtsch. med. Wschr. 93, 1157 (1968)

59. OLD L.J. and E.A. BOYSE

Prospects for immunotherapy of human cancer.

Ann. Int. Med. 69, 393, (1968)

60. OLD L.J., E.A. BOYSE, B. BENNETT and F. LILLY

Peritoneal cells as an immune population in transplantation studies.

Cell Bound Antibodies, hrsg: v. AMOS B. und
H. KOPROWSKI (Philadelphia)89 (1963)

61. OLD L.J., E.A. BOYSE and E. LILLY
Formation of cytotoxic antibody against
leukemias induced by Friend virus.
Cancer Res. 23, 1063 (1963)
62. OLD L.J., E.A. BOYSE and E. STOCKERT
The G (Gross) leukemia antigen.
Cancer Res. 25, 813 - 19(1965)
63. OLD L.J., E.A. BOYSE, D.A. CLARKE and E.A. CARSWELL
Antigenic properties of chemically
induced tumors.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 101, 80 - (1962)
64. PASTERNAK G.
Neue Aspekte der immunologischen Krebs-
forschung.
Dtsch. Gesundh.-Wes. 18, 1705 (1963)
65. POPE J.H. and W.P. ROWE
Detection of specific antigen in SV-40
transformed cells by immunofluorescence.
J. exp. Med. 120, 121 (1964)
66. PREHN R.T. and J.K. MAIN
Immunity to methylcholanthrene - in-
duced sarcomas.
J. nat. Cancer Inst. 18, 769 (1957)
67. RAPP F., S. J. BUTEL and J.L. MELNICK
Virus induced intranuclear antigen in
cells transformed by papovavirus SV 40.
Proc. Soc. exp. Biol.(N.Y.) 116,
1131 - 35 (1964)

68. RITTER S.

Über eine immunologische Untersuchung
zur Diagnostik der Krebskrankheiten.

Z. Krebsforsch. 65, 101 (1962)

69. ROBINSON E., N. BEN-HUR , H. ZUCKERMANN et al.

Further immunologic studies in patients
with choriocarcinoma and hydatiform mole.

Cancer Res. 27, 1202 (1967)

70. SABIN A.B. and M.A. KOCH

Behaviour of noninfectious SV 40 viral
genome in hamster tumor cells; induction
of synthesis of infectious virus.

Proc. nat. Acad. Sci (Wash.) 50

407 (1963)

71. SCHMIDT C.G.

Cancerogenic effects of immunosuppressive
agents.

Deutsch. Med. Wschr. 94, 508 (1969)

72. SCHMIDT E. and F.W. SCHMIDT

An enzyme model of human tissue.

Klin. Wschr. 38, 810, 957 (1960)

73. SJÖGREN H.O., I. HELLSTRÖM and G. KLEIN

Resistance of polyoma virus immunized
mice to transplantation of established
polyoma tumors.

Exp. Cell. Res. 23, 204 (1961)

74. SJÖGREN H.C. and N. JONSSON

Resistance against isotransplantation
of mouse tumors induced by Rous sarcoma
virus.

Exp. Cell. Res. 32, 618 - 621 (1963)

75. SIETTEMARK-WAHREN B. and E. KLEIN

Cytotoxic and neutralization tests with
serum and lymph node cells of isologous
mice with induced resistance against
Gross lymphomas.

Cancer Res. 22, 947 - 54 (1962)

76. SOLOWAY A.C. and F.T. RAPAPORT

Immunologic responses in cancer patients.

Surg. Gynec. Obslet 121, 756 (1965)

77. SOUTHAM C.M.

- a. The immunologic status of patients with
nonlymphomatous cancer.

Cancer Res. 28, 1433 - (1968)

- b. Evidence of immunological reactions to
autochthonous cancer in man.

Europ. J. Cancer 1, 173 (1965)

- c. What are the possibilities for immuno-
therapy and immunoprophylaxe of cancer.

Clin. Pharmacol. Ther. 8, 782 (1967)

- d. Relationships of immunology to cancer :
a review.

Cancer Res. 20, 271 - 91 (1960)

78. STÖCK B., E.A. BOYSE, L.J. OLD and E.A. CARSWELL
ML: A new antigen found in leukemias
and mammary tumours of the mouse.
Nature (Lond.) 203, 1033 - (1964)
79. TEICHMANN B. und G. WITTIG
Autoantikörper beim krebskranken Menschen.
Dtsch. Gesund.-Wes. 18, 707 (1963)
80. WAHREN B.
Cytotoxic assays and other immunologic
studies of leukemias induced by
Friend virus.
J. Nat. Cancer Inst. 31, 411 - (1963)
81. WEILER E.
Immunologische Unterscheidung von Leber-
gewebe und Leberkrebs der Ratte.
Strahlentherapie 96, 269 (1955)
82. WITEBSKY E.
Immunology: views of the past and visions
for the future.
Canad. Med. Ass. J. 97, 1371 - (1967)
83. WOODRUFF M.F.A.
Immunological aspects of cancer.
Lancet II, 265 - 70, (1964)
84. ZILBER L.A.
a. Specific tumor antigens.
Adv. Cancer Res. 5, 291 - (1958)
b. Some aspects of antitumor immunity.
Neoplasma 6, 337 - 52, (1959)

Herrn Professor Dr. F. Scheiffarth möchte ich für die freundliche Übernahme des Referates und die Überlassung des Themas herzlich danken.

Ein besonderes Anliegen ist es mir, Frau Priv.-Doz. Dr. H. Götz, die mir immer mit Rat und Tat hilfreich zur Seite stand, meinen Dank auszusprechen.

Lebenslauf

Am 26.3.1940 wurde ich in Nürnberg geboren.

1945 wurde ich nach Aßenberg evakuiert und habe dort die Grundschule besucht. 1950 kehrte ich nach Nürnberg zurück und machte hier 1960 am Neuen Gymnasium das Abitur. Im Sommersemester 1962 immatrikulierte ich mich an der Universität Frankfurt zum Studium der Medizin.

Das Vorphysikum bestand ich am 10.10.1963 in Frankfurt, das Physikum legte ich am 23.9.1965 ebenfalls in Frankfurt ab. Nach meiner Rückkehr nach Nürnberg setzte ich mein Studium an der Friedrich - Alexander - Universität in Erlangen fort, wo ich im Februar 1969 das Medizinstudium abschloß und das Staatsexamen mit der Note " gut " bestand.

Seit 1. März 1969 arbeite ich am Stadtkrankenhaus I Schwabach.



Buchdruckerei Ludwig Müller Erlangen Fahrstraße 5